

SPIRONOLACTONE COMPOSITION FOR LOCAL USE

Publication number: JP3095120 (A)

Publication date: 1991-04-19

Inventor(s): CHIYUNGU EUN KIMU; ORUGA AIRISU MORARESUS;
JIEEMUSU JIYON PAZUDOUYUAA +

Applicant(s): SEARLE & CO +

Classification:


- **international:** **A61K31/585; A61K47/00; A61K8/00; A61K8/31; A61K8/33; A61K8/34; A61K8/36; A61K8/365; A61K8/368; A61K8/37; A61K8/39; A61K8/46; A61K8/49; A61K8/63; A61K9/06; A61K9/107; A61Q19/00; A61Q5/00; A61Q7/02; C07J21/00; A61K31/58; A61K47/00; A61K8/00; A61K8/30; A61K9/06; A61K9/107; A61Q19/00; A61Q5/00; A61Q7/02; C07J21/00;**
(IPC1-7): A61K31/585; A61K7/00; A61K7/06; A61K9/06; A61K9/107; C07J21/00


- **European:** A61K31/585; A61K8/63; A61K9/00M3; A61Q19/00; A61Q7/02


Application number: JP19900197590 19900725


Priority number(s): US19890385751 19890726


Also published as:

 EP0410348 (A1)

 PT94804 (A)

 NO903293 (A)

 CA2021872 (A1)

 AU5974390 (A)

Abstract of JP 3095120 (A)

PURPOSE: To obtain a spironolactone composition comprising an effective dose of a spironolactone, an emulsifier, a proper solvent, a buffering agent and water, extremely stable on storage for a long period, and useful for treating acne, hirsutism and diseases caused by the excessive activities of male hormones. CONSTITUTION: This spironolactone comprises (A) 1.0-12.0wt.% of a spironolactone, (B) 2.5-18.5wt.% of an emulsifier comprising B1 : a stearyl alcohol- sodium lauryl sulfate mixture and B2 : a glycol monostearate-polyoxyethylene stearate mixture, (C) 0.5-6.0wt.% of a solvent selected from diisopropyl adipate and a 8-10C ethoxylated glycerol, (D) 0.2-2.3% of a buffering agent comprising a weak acid salt and a weak acid, and (E) 50-80wt.% of water. The component B preferably has a B1 /B2 ratio of (1.5-12.0)/(1.0-6.5). The composition may further be compounded with a preservative such as methyl p-hydroxybenzoate or imidazolidinylurea.

.....
Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

⑫ 公開特許公報(A)

平3-95120

⑤Int. Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

⑬公開 平成3年(1991)4月19日

A 61 K 31/585
7/00
7/06

D

7252-4C
9051-4C
8314-4C※

審査請求 未請求 請求項の数 19 (全11頁)

⑭発明の名称 局所用スピロノラクトン組成物

⑰特 願 平2-197590

⑱出 願 平2(1990)7月25日

優先権主張 ⑳1989年7月26日㉑米国(US)㉒385751

- ⑲発明者 チュング エウン キ アメリカ合衆国イリノイ州ウイルメツテ, バレー ビュー
ム ドライブ 239
- ⑲発明者 オルガ アイリス モ アメリカ合衆国イリノイ州 ウイーリング, バドック ド
ラレス ライブ 1330
- ⑲発明者 ジェームス ジョン アメリカ合衆国イリノイ州リバティビル, ホーソン レー
バズデュアー ン 29451
- ⑲出願人 ジー. デー. サール アメリカ合衆国 イリノイ州, シカゴ, ビー. オー. ポツ
アンド カンパニー クス 5110
- ⑲代理人 弁理士 浅村 皓 外3名
最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称

局所用スピロノラクトン組成物

2. 特許請求の範囲

- (1) (イ) スピロノラクトン約1.0～約12.0重量%、
(ロ) 乳化剤約2.5～約18.5重量%、
(ハ) 溶剤約0.5～約6.0重量%、
(ニ) pHを約4.0～約6.0に維持するのに充分な緩衝剤、および
(ホ) 水約50～約80重量%、
よりなる局所用組成物。
- (2) (イ) スピロノラクトン約1.0～約12.0重量%、
(ロ) セテアリアルアルコールとラウリル硫酸ナトリウムとの混合物およびグリセロールモノステアレートとポリオキシエチレンステアレートとの混合物約2.5～約18.5重量%、
(ハ) ジイソプロピルアジペートおよびC₈~C₁₀エトキシ化グリセリドよりなる群から選ばれる溶剤約0.5～約6.0重量%、
(ニ) 緩衝剤約0.2～約2.3重量%、および

(ホ) 水約50～約80重量%、

よりなる、請求項1に記載の組成物。

- (3) (イ) スピロノラクトン約1.0～約12.0重量%、
(ロ) セテアリアルアルコールとラウリル硫酸ナトリウムとの混合物約1.5～約12.0重量%、
(ハ) グリセロールモノステアレートとポリオキシエチレンステアレートとの混合物約1.0～約6.5重量%、
(ニ) ジイソプロピルアジペート約0.5～約6.0重量%、
(ホ) 弱酸塩約0.13～約1.3重量%、
(ハ) 弱酸約0.1～約1.0重量%、および
(ト) 水約50～約80重量%、
よりなる、請求項1に記載の組成物。
- (4) メチルp-ヒドロキシベンゾエート、エチルp-ヒドロキシベンゾエート、プロピルp-ヒドロキシベンゾエート、ブチルp-ヒドロキシベンゾエート、安息香酸およびイミダゾリジニル尿素よりなる群から選ばれる保存剤をさらに含有する、請求項1に記載の組成物。

(5)(f) 非コメド原性の液状担体約1.0～約12.0重量%、および

(g) 軟膏基剤約1.0～約15.0重量%、
をさらに含有する、請求項4に記載の組成物。

(6) 上記非コメド原性の液状担体が鉱油であり、
そして上記軟膏基剤がペトロラタムである、請求
項5に記載の組成物。

(7)(f) スピロノラクトン約1.0～約12.0重量%、

(g) セテアリアルアルコールとラウリル硫酸ナト
リウムとの混合物約1.5～約12.0重量%、

(h) グリセロールモノステアレートとポリオキ
シエチレンステアレートとの混合物約1.0～約
6.5重量%、

(i) 鉱油約1.0～約12.0重量%、

(j) ジイソプロピルアジペートおよびC₈~C₁₀
エトキシ化グリセリドよりなる群から選ばれる
溶剤約0.5～約6.0重量%、

(k) ペトロラタム約1.0～約15.0重量%、

(l) プロピルp-ヒドロキシベンゾエート約
0.02～約0.3重量%、

(m) クエン酸ナトリウム2水和物約0.53～約
0.78重量%、

(n) クエン酸1水和物約0.4～約0.6重量%、
および

(o) 水約55～約70重量%、
よりなる、請求項7に記載の局所用組成物。

(9)(f) スピロノラクトン約1.0～約5.0重量%、

(g) セテアリアルアルコールとラウリル硫酸ナト
リウムとの混合物約9.0重量%、

(h) グリセロールモノステアレートとポリオキ
シエチレンステアレートとの混合物約5.0重量%、

(i) 軽質鉱油約6.0重量%、

(j) ジイソプロピルアジペート約4.5重量%、

(k) 白色ペトロラタム約10.5重量%、

(l) プロピルp-ヒドロキシベンゾエート約
0.05重量%、

(m) メチルp-ヒドロキシベンゾエート約0.15
重量%、

(n) クエン酸ナトリウム2水和物約0.65重量
%、

(o) メチルp-ヒドロキシベンゾエート約
0.02～約0.3重量%、

(p) 弱酸塩約0.13～約1.3重量%、

(q) 弱酸約0.1～約1.0重量%、および

(r) 水約50～約80重量%、
よりなる局所用組成物。

(8)(f) スピロノラクトン約1.0～約12.0重量%、

(g) セテアリアルアルコールとラウリル硫酸ナト
リウムとの混合物約7.2～約10.8重量%、

(h) グリセロールモノステアレートとポリオキ
シエチレンステアレートとの混合物約4.0～約
6.0重量%、

(i) 鉱油約4.8～約7.2重量%、

(j) ジイソプロピルアジペート約3.6～約5.4
重量%、

(k) ペトロラタム約8.4～約12.6重量%、

(l) プロピルp-ヒドロキシベンゾエート約
0.04～約0.06重量%、

(m) メチルp-ヒドロキシベンゾエート約0.12
～約0.18重量%、

(n) クエン酸1水和物約0.5重量%、および

(o) 水約62.65～約58.65重量%、
よりなる、請求項8に記載の局所用組成物。

(10)(f) スピロノラクトン約5.0重量%、

(g) セテアリアルアルコールとラウリル硫酸ナト
リウムとの混合物約9.0重量%、

(h) グリセロールモノステアレートとポリオキ
シエチレンステアレートとの混合物約5.0重量%、

(i) 軽質鉱油約6.0重量%、

(j) ジイソプロピルアジペート約4.5重量%、

(k) 白色ペトロラタム約10.5重量%、

(l) プロピルp-ヒドロキシベンゾエート約
0.05重量%、

(m) メチルp-ヒドロキシベンゾエート約0.15
重量%、

(n) クエン酸ナトリウム2水和物約0.65重量
%、

(o) クエン酸1水和物約0.5重量%、および

(p) 水約58.65重量%、
よりなる、請求項8に記載の局所用組成物。

- 02 (イ) スピロノラクトン約3.0重量%、
 (ロ) セテアシルアルコールとラウリル硫酸ナトリウムとの混合物約9.0重量%、
 (ハ) グリセロールモノステアレートとポリオキシエチレンステアレートとの混合物約5.0重量%、
 (ニ) 軽質鉱油約6.0重量%、
 (ホ) ジイソプロピルアジペート約4.5重量%、
 (ヘ) 白色ペトロラタム約10.5重量%、
 (ト) プロピル p - ヒドロキシベンゾエート約0.05重量%、
 (チ) メチル p - ヒドロキシベンゾエート約0.15重量%、
 (リ) クエン酸ナトリウム2水和物約0.65重量%、
 (ル) クエン酸1水和物約0.5重量%、および
 (ヲ) 水約60.65重量%、
 よりなる、請求項8に記載の局所用組成物。
- 02 (イ) スピロノラクトン約1.0重量%、
 (ロ) セテアシルアルコールとラウリル硫酸ナトリウムとの混合物約9.0重量%、

リセロールモノステアレート約50%およびポリオキシエチレンステアレート約50%の混合物である、請求項8に記載の局所用組成物。

- 04 セテアシルアルコールとラウリル硫酸ナトリウムとの混合物がセテアシルアルコール約90%およびラウリル硫酸ナトリウム約10%の混合物であり、そしてグリセロールモノステアレートとポリオキシエチレンステアレートとの混合物がグリセロールモノステアレート約50%およびポリオキシエチレンステアレート50%の混合物である、請求項9に記載の局所用組成物。
- 09 セテアシルアルコールとラウリル硫酸ナトリウムとの混合物がセテアシルアルコール約90%およびラウリル硫酸ナトリウム約10%の混合物であり、そしてグリセロールモノステアレートとポリオキシエチレンステアレートとの混合物がグリセロールモノステアレート約50%およびポリオキシエチレンステアレート50%の混合物である、請求項10に記載の局所用組成物。
- 09 セテアシルアルコールとラウリル硫酸ナトリ

- (イ) グリセロールモノステアレートとポリオキシエチレンステアレートとの混合物約5.0重量%、
 (ニ) 軽質鉱油約6.0重量%、
 (ホ) ジイソプロピルアジペート約4.5重量%、
 (ヘ) 白色ペトロラタム約10.5重量%、
 (ト) プロピル p - ヒドロキシベンゾエート約0.05重量%、
 (チ) メチル p - ヒドロキシベンゾエート約0.15重量%、
 (リ) クエン酸ナトリウム2水和物約0.65重量%、
 (ル) クエン酸1水和物約0.5重量%、および
 (ヲ) 水約62.65重量%、
 よりなる、請求項8に記載の局所用組成物。
- 03 セテアシルアルコールとラウリル硫酸ナトリウムとの混合物がセテアシルアルコール約90%およびラウリル硫酸ナトリウム約10%の混合物であり、そしてグリセロールモノステアレートとポリオキシエチレンステアレートとの混合物がグ

ウムとの混合物がセテアシルアルコール約90%とラウリル硫酸ナトリウム約10%の混合物であり、そしてグリセロールモノステアレートとポリオキシエチレンステアレートとの混合物がグリセロールモノステアレート約50%およびポリオキシエチレンステアレート50%の混合物である、請求項11に記載の局所用組成物。

- 07 セテアシルアルコールとラウリル硫酸ナトリウムとの混合物がセテアシルアルコール約90%およびラウリル硫酸ナトリウム約10%の混合物であり、そしてグリセロールモノステアレートとポリオキシエチレンステアレートとの混合物が、グリセロールモノステアレート約50%およびポリオキシエチレンステアレート50%の混合物である、請求項12に記載の局所用組成物。
- 08 局所用スピロノラクトン組成物の調製方法であつて、
 (イ) セテアシルアルコールとラウリル硫酸ナトリウムとの混合物、グリセロールモノステアレートとポリオキシエチレンステアレートとの混合

鉱油、ジイソプロピルアジペートおよびペトロラタムの混合物を溶融するまで加熱することによつて、油性相を形成し、

(ii) 酸成分、酸塩成分、保存剤成分および水を一緒に混合し、加熱することによつて、水性相を形成し、

(iii) 上記油性相に、スピロノラクトンおよび保存剤成分を添加し、これらの成分を均一化し、

(iv) この均一な油性相を、ホモジナイザーおよび所望の乳化を得るのに適する攪拌機速度を使用し、減圧の下に、上記水性相で乳化し、次いで

(v) この乳化混合物を攪拌しながら、冷却させ、配合し、生成物を得る、
ことよりなる調製方法。

(19) 局所用スピロノラクトンクリームを調製するにあたり、

(i) 白色ペトロラタム、鉱油、ジイソプロピルアジペート、セテアリアルアルコールとラウリル硫酸ナトリウムとの混合物およびグリセロールモノステアレートとポリオキシエチレンステアレート

との混合物の混合物を溶融するまで加熱することによつて、油性相を形成し、

(ii) メチルパラベン、クエン酸ナトリウム、クエン酸および水の混合物を加熱することによつて、水性相を形成し、

(iii) 上記油性相に、プロピルパラベンおよびスピロノラクトンを加え、この油性相を均一化し、

(iv) 油性相成分を溶融状態に維持するのに充分の温度を保持しつつ、所望の乳化を生じさせるのに適する速度において、同時的に均一化および攪拌を行ないながら、上記均一油性相を減圧の下に水性相に添加することによつて、上記均一油性相を水性相で乳化し、次いで

(v) 攪拌を次第に減じることによつて、この混合物を配合しながら、上記エマルジョンを徐々に、約25℃に冷却させ、生成物を得る、

ことよりなる、請求項18に記載の方法。

3. 発明の詳細な説明

発明の分野

本発明は、アクネ、多毛症および男性ホルモン

活性過剰によつて発症するその他の障害の処置に有用な、局所用スピロノラクトン組成物に関する。この局所用組成物は被患皮膚部位にスピロノラクトンを投与することができ、これによつて、患者がスピロノラクトンの全身的作用を受ける可能性を減じることができる。本発明の組成物は、長期間の貯蔵に対して非常に安定であり、かつまた美容上で良好に容認されるものであるという利点を有するスピロノラクトン局所用製剤を包含する。スピロノラクトンは水に実用的には不溶性であり、その貧弱な溶解特性は、良好な安定性、良好な美容上の受容性および良好な抗男性ホルモン活性を有するクリーム製剤の開発を困難にしている。

発明の背景

米国特許 4,632,112 (Shapiro) には、皮膚部位に生じる、男性ホルモン活性過剰を効果的に抑制する組成物が記載されており、この組成物は、基本的に、適当な担体中の約0.25重量%〜約5.0重量%の量のスピロノラクトンよりなるものである。適当な担体の例は、アルコール、尿素、

鉱油または白色ペトロラタムである。スピロノラクトンを可溶化するために、ステアリアルアルコールまたはセチルアルコールなどの可溶化剤を約1.5重量%〜3.0重量%の量で使用することができ、そしてまた、棉実油3.0〜6.0重量%のような増粘剤を組成物中に使用することができ、さらにまたメチルヒドロキシベンゾエート0.25〜0.5重量%などの保存剤を使用することもできる。この組成物は男性ホルモン活性過剰によつて発症する禿頭症、多毛症およびアクネの処置に有用である。しかしながら、この特許に可溶化剤として記載されているステアリアルアルコールまたはセチルアルコールは、スピロノラクトンに対する良好な溶剤ではないという欠点を有する。さらにまたShapiroは担体としてアルコールを列挙しているが、エタノールおよびイソプロピルアルコールなどの、かなりの低炭素アルコールは、これらがスピロノラクトンの分解を生じさせる傾向を有することから、望ましくない。

米国特許 4,543,351 (Messina) には、人

間の皮膚に施用するためのクリームで、ア
クネを治療するためのスピロノラクトン含有組成
物が記載されている。このクリーム中のスピロノ
ラクトンの量は0.1～10重量%であることができ
る。スピロノラクトンが配合される担体は(1)ポ
リエチレングリコールと高級飽和脂肪酸のポリオ
キシエチレングリコールエステルとの混合物10
～25重量%、(2)飽和ポリオキシエチレングリ
コールグリセリド2～10重量%、および(3)水60
～75重量%、の混合物である。所望の稠度を得
るために、液状パラフィンを添加することができる。
しかしながら、この組成物はまた、或る種の
欠点を有する。たとえば、この組成物は、スピロ
ノラクトンに対する溶剤として機能する、いかな
る成分をも含有していない。成分 Tefose 63
(ポリエチレングリコールおよびポリオキシエチ
レングリコールパルミトステアレート)は、単独
でスピロノラクトンと組合せた場合には、スピロ
ノラクトンを分解する傾向を有し、従つてスピロ
ノラクトン含有組成物用の成分としては、充分な

グリコール、ジメチルスルホキシド(DMSO)およ
び水とともに、スピロノラクトン約0.1～0.75
重量%を含有する局所用眼炎用製剤が記載されて
いる。DMSOはこの活性成分の浸透性を増すもの
と言われている。

FR 2 588 755 - A 1 には、男性ホルモン
性脱毛症(alopecia androgenetica)用の局所
用組成物が記載されており、この組成物は、アル
コール溶液、好ましくは $\frac{1}{3}$ 90°アルコールおよ
び $\frac{2}{3}$ イソプロピルアルコール中にスピロノラク
トン1～10重量%を含有するものである。この
発明の製剤の例は、次の成分を含有する：

スピロノラクトン	1～10重量%
アルコール90°	約 20重量%
イソプロピルアルコール	約 60重量%
DMSO (ジメチルスルホキシド)	約2.5 重量%
蒸留水	全量を100重量%にする適量

しかしながら、この組成物は、この製剤中に使
用されているアルコールがスピロノラクトンをカ
ンレノンに分解し、分解するとスピロノラクトン

ものではないことが予想される。

ヨーロッパ特許出願 EP 0,028,525 には、
毛髪の生育を促進し、フケを防止するための、局
所用毛髪処置剤が記載されており、この処置剤は
活性成分として、スピロノラクトンを含有するこ
とを特徴とするものである。この毛髪処置剤は、
リニメント剤として、溶液の形態で使用される。
この処置剤は、1価の脂肪族アルコール、たと
えばエタノールおよびプロパノール、あるいは2価
および多価アルコール、たとえばグリセロール、
プロピレングリコールおよびポリエチレングリ
コールであることができる溶剤とともに、スピロ
ノラクトン0.01～2重量%を含有する。しかしな
がら、スピロノラクトンは、これらの成分とともに
長期貯蔵すると、不安定であり、従つて、こ
の組成物は望ましいものではない。スピロノラク
トンは分解すると、不快なメルカプタン臭を生じ
る。従つて、スピロノラクトンを分解させるよう
な成分は望ましくない。

米国特許第3,711,602 には、ポリエチレン

から分離するチオ基が不快臭を有するメルカプタ
ンを形成することから、望ましいものではない。

F.O.Rey 等による J.ENDOCRINOL.INVEST. 11:
273 頁(1988年)には、精製水66.35%
プロピレングリコール12%、ワセリン油8%、
スピロノラクトン5%、セトステアリルアルコ
ール4.5%、セトマクロノール1000〔すなわち、
式 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$ (式中、 n は 20
の平均値を有する)に相当するセチルアルコール
のポリエチレングリコールエステル〕4%、助剤
0.65%よりなるクリームを使用して、男性に、
スピロノラクトンを局所施用した後、内分泌系
全身的副作用が無いことが記載されている。し
かしながら、スピロノラクトンはプロピレングリ
コールおよびセチルアルコールのポリエチレング
リコールエステルとともに長期貯蔵すると、不安
定であるという傾向を有することから、これは望
ましい製剤ではない。

本発明の簡単な要旨

本発明はアクネ、多毛症および男性ホルモン活

性過剰によつて発症する、その他の障害、たとえば脱毛症および脂漏症の処置に有用である、局所用スピロノラクトン組成物に關する。本発明のスピロノラクトン含有局所用製剤は、疾病の処置に、皮膚に直接に施用される。この局所用製剤は皮膚部位では有効であるが、経口投与または非経口投与によつて生じる、スピロノラクトンの全身的副作用を減少もしくは回避することができる利点を有する。

本発明のスピロノラクトン組成物はまた、長期間の貯蔵に対して特に安定であり、かつまた良好な美容上の受容性および化粧品状外觀を有するという利点を有する。本発明の組成物は、ジイソプロピルアジペートのようなスピロノラクトンに適する溶剤、セテアリルアルコール、ラウリル硫酸ナトリウム、グリセロールモノステアレートおよびポリオキシエチレンステアレートのような乳化剤、緩衝剤、メチルパラベンおよびプロピルパラベンなどの保存剤、ペトロラタムなどの軟膏基剤、鉱油のような、非コメド原性(noncomedogenic)

鉱油および軟膏基剤、たとえばペトロラタムを添加することができ、これによつて所望の稠度を得るエマルジョンを生成することができる。メチルパラベンおよび(または)プロピルパラベンのような保存剤、あるいはその他の適当な保存剤を添加することもできる。

本発明の局所用スピロノラクトン組成物の態様の一つは下記の成分よりなる：

スピロノラクトン	約1.0~12.0重量%
乳化剤	約2.5~18.5重量%
溶剤	約0.5~6.0重量%
水	約50~80重量%
緩衝剤	pHを約4.0~約6.0に維持するのに充分な量

所望の稠度を得るために、上記組成物に、下記の成分をさらに添加することができる：

非コメド原性液状担体	約1.0~12.0重量%
軟膏基剤	約1.0~15.0重量%

保存剤約0.04~約0.6重量%をまた添加することもできる。

液状担体および水とともに、活性成分として、スピロノラクトン約1~約12重量%を含有する。本発明の詳細な記述

本発明の局所用スピロノラクトン組成物は、(1)乳化剤、(2)適当なスピロノラクトン用溶剤、(3)pHを約4.0~約6.0に維持するのに充分な緩衝剤、および(4)水、の混合物中に、有効量のスピロノラクトンを含有する。さらに軟膏基材および非コメド原性液状担体を使用し、所望の稠度を得ることができる。有効量の保存剤をまた使用することもできる。

好ましい組成物は、(1)セテアリルアルコールとラウリル硫酸ナトリウムとの混合物およびグリセロールモノステアレートとポリオキシエチレンステアレートとの混合物約2.5~18.5重量%、(2)ジイソプロピルアジペートまたはC₈~C₁₀エトキシ化グリセリド約0.5~6.0重量%、(3)緩衝剤約0.23~2.3重量%、および(4)水、とともにスピロノラクトン約1.0~12.0重量%を含有する。上記組成物に、非コメド原性液状担体、たとえば

本発明の好ましい組成物は下記の成分よりなる：

スピロノラクトン	1.0~12.0重量%
ステアリルアルコールとラウリル硫酸ナトリウムとの混合物	1.5~12.0重量%
グリセロールモノステアレートとポリオキシエチレンステアレートとの混合物	1.0~6.5重量%
鉱油	1.0~12.0重量%
ジイソプロピルアジペート	0.5~6.0重量%
ペトロラタム	1.0~15.0重量%
プロピルp-ヒドロキシベンゾエート	0.02~0.3重量%
メチルp-ヒドロキシベンゾエート	0.02~0.3重量%
弱酸塩	0.13~1.3重量%
弱酸	0.1~1.0重量%
水	50~80重量%

本発明のさらに好ましい組成物は下記の成分よりなる：

スピロノラクトン	1.0~12.0重量%
セテアリルアルコールとラウリル硫酸ナトリウムとの90:10混合物	7.2~10.8重量%
グリセロールモノステアレートとポリオキシエチレンステアレートとの50:50混合物	4.0~6.0重量%

軽質鉱油	4.8~7.2 重量%
ジイソプロピルアジペート	3.6~5.4 重量%
白色ペトロラタム	8.4~12.6 重量%
プロピル p-ヒドロキシベンゾエート	0.04~0.06 重量%
メチル p-ヒドロキシベンゾエート	0.12~0.18 重量%
クエン酸ナトリウム 2水和物	0.53~0.78 重量%
クエン酸 1 水和物	0.4~0.6 重量%
精製水 (USP)	55~70 重量%

本発明はまた、アクネおよび男性ホルモン活性過剰を特徴とするその他の障害、たとえば多毛症、脂漏症およびいくつかのタイプの禿頭症の処置に使用するための局所用スピロノラクトン組成物に関する。本発明の局所用スピロノラクトン組成物は皮膚の被患領域に施用しなければならない。本発明の局所用スピロノラクトン組成物を使用すると、男性ホルモン活性過剰が生じている皮膚部位でだけ、すなわち経口投与または非経口投与によつて生じる、スピロノラクトンの全身的作用に患者をさらす可能性を減少して、アクネまたはその他の症状を処置することができる利点を得られる。

は良好な溶剤であるが、スピロノラクトンを容易に分解しない、ジイソプロピルアジペートのような溶剤を使用し、かつまた適当な緩衝系を使用して、 pH を約4~約6に維持し、さらにまた酸性 pH で作用する乳化剤を使用することの全部が、スピロノラクトン組成物の安定性に関与する。

本発明の組成物の緩衝に使用することができる若干の弱酸の例には、これらに制限されないが、クエン酸、クエン酸 1 水和物、ホウ酸およびリン酸が包含される。

本発明の組成物の緩衝に使用することができる若干の酸塩の例には、これらに制限されないが、クエン酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム 2 水和物、リン酸モノカリウム、およびリン酸ジカリウムが包含される。その他の弱酸および酸塩もまた適当な緩衝系の維持に使用することができることは当業者に認識されることであり、従つて上記の例は制限する意味を有するものではない。

本発明の組成物に使用するのに適する保存剤は、これらに制限されないが、p-ヒドロキシベンゾ

この組成物は皮膚に浸透することができ、スピロノラクトン活性成分の僅かな全身的吸収をとまなつて、そこに保留される。この特徴は望ましい特徴である。本発明の組成物による処置は、通常、被患領域を完全におおひように施用することによつて行なう。通常の施用回数は1日2回であるが、これは特定の患者および処置する症状の重篤度によつて変えることができる。本発明の組成物は、人間を含む温血動物に局所投与するためのものであり、活性抗-男性ホルモン成分として、有効量のスピロノラクトンを含有する。

本発明の局所用スピロノラクトン組成物のもう一つの利点は、長期間貯蔵に対するその安定性にある。スピロノラクトンは水性系に不溶性であり、かつまた水性系中で典型的に不安定である。かなり多くのアルコール、特に低炭素原子数のアルコールはスピロノラクトンを分解する。本発明の組成物においては、スピロノラクトンは非常に安定であり、少なくとも2年間の間、安定のままであるものと予想される。スピロノラクトンに対して

エート類、たとえばメチル p-ヒドロキシベンゾエート、エチル p-ヒドロキシベンゾエート、プロピル p-ヒドロキシベンゾエートおよびブチル p-ヒドロキシベンゾエート、ならびに安息香酸およびイミジザリジニル尿素が包含される。

適当な溶剤はスピロノラクトンを容易に溶解するが、スピロノラクトンをカンレノンに容易に分解しないものである。かなりのアルコール類、特に低炭素鎖のアルコール類は、これらがスピロノラクトンをカンレノンに分解する傾向を有し、腐敗臭のメルカプタンを放出することから、溶剤として望ましくない。本発明の組成物で使用するのに適するジイソプロピルアジペート以外の溶剤には $\text{C}_8\sim\text{C}_{10}$ エトキシ化グリセリドがあり、これは Gattefosse, Sait. Priest Cedex, France から Labrabac hydrophil WL1219 として入手することができる。

好適な酸はクエン酸 1 水和物である。好適な酸塩はクエン酸ナトリウム 2 水和物である。

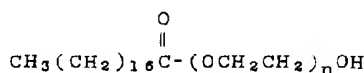
本発明の組成物の美容上の受容性は「低臭」タイ

アのスピロノラクトン、たとえばメルカプタンが伴う臭気を感じさせるために精製されている、微細化されたスピロノラクトン (USP) を使用することによつて、増大させることができる。本発明の組成物に使用するのに好適な水は精製水 (USP) である。

組成物中のスピロノラクトンの量は、約1重量%～約12重量%の範囲で変えることができる。好適組成物中のスピロノラクトンの量は約1.0重量%～約5.0重量%の範囲で変えることができ、約5.0重量%は最も好ましい。

スピロノラクトンを含む担体は、水中油型緩衝エマルジョンであり、このエマルジョンはセテアリアルアルコールとラウリル硫酸ナトリウムとの混合物、好ましくはセテアリアルアルコール約90%とラウリル硫酸ナトリウム約10%との混合物〔これはたとえば Henkel Corp. 300 Brookside Ave., Ambler, PA 19002 から入手できる Lanette SX〕；グリセロールモノステアレートとポリオキシエチレンステアレートとの混合物、好ましくはグリセロールモノステアレート約50%

Ingredient Dictionary、第3版、1982年参照)。好適なポリオキシエチレンステアレートは、PEG-100ステアレートであり、これは式：



(式中、 n は100の平均値を有する)

に相当するステアリン酸のポリエチレングリコールエステルである。

本発明の組成物は、諸成分を、好ましくは高められた温度で、十分に混合することにより、常法に従い製造される。好ましくは、スピロノラクトンは油性相に加える。諸成分を十分に混合し、生成物を均一にする。本発明の組成物の製造に適する処理装置は当技術で公知である。

本発明の局所用組成物は、先ず油性相成分を溶解するまで加熱し、次いでこの油性相にスピロノラクトンを加え、次いで均一化する。水性相成分は別の容器で加熱し、この油性相と水性相とを、次いで一緒に合せ、適当な温度の下に、加圧容器中で乳化させる。乳化した組成物を次いで冷却さ

とポリオキシエチレンステアレート約50%との混合物〔これは、たとえば ICI Americans, Inc., Cherry Lane, P.O.Box 231, New Castle, Delaware 19720 から入手できる、Arlacel[®] 165〕；スピロノラクトンの溶剤として作用するジイソプロピルアジペート；適当な緩衝剤、たとえばクエン酸ナトリウム2水和物およびクエン酸1水和物；および水よりなる。追加の成分として、所望の稠度を得るために、ペトロラタムおよび鉱油を添加することができ、およびまた、保存剤、たとえばプロピル p -ヒドロキシベンゾエートおよび(または)メチル p -ヒドロキシベンゾエートを添加することができる。

好適なペトロラタムは白色ペトロラタムであるが、その他のペトロラタムを使用することもできる。好適な鉱油は軽質鉱油であるが、その他の鉱油を使用することもできる。

セテアリアルアルコールは、主としてセチルアルコールおよびステアリアルアルコールよりなる脂肪アルコールの混合物である (CTFA Cosmetic

se, 配合し、次いで適当な容器に移す。

一例として、本発明の局所用スピロノラクトン組成物は、次の油性相成分を溶解するまで加熱し：セテアリアルアルコール/ラウリル硫酸ナトリウム配合物(たとえば、LANETTE SX)、グリセロールモノステアレート/ポリオキシエチレンステアレート配合物(たとえば ARLACEL[®] 165)、鉱油、ジイソプロピルアジペートおよびペトロラタム；次いでスピロノラクトンおよび保存剤(たとえばプロピル p -ヒドロキシベンゾエート)を加え、これらの成分を次いで均一化する。この均一化された配合物を次いで、下記の成分と一緒に混合されている水性相成分によつて、加熱の下に乳化させる：クエン酸ナトリウム、クエン酸、保存剤(たとえば、メチル p -ヒドロキシベンゾエート)および水。乳化に引続いて、この混合物を冷却させ、次いで混合し、最終的にスピロノラクトン組成物を生成する。

例2に示されている組成を有する、スピロノラクトン5%クリームの安定性をガラス製ジャー中

で評価した。促進条件（50℃、40℃、-10℃～40℃のサイクルの温度および強力な光）および室温において貯蔵した試料に係り得られた安定性データは、13週間後に、スピロノラクトンおよびカンレノン（この化合物はスピロノラクトンの分解生成物である）の両方に関して僅かな変化を示した。室温で貯蔵した試料は、13週間、21週間、39週間および58週間の後に、僅かな変化を示した。

例2に示されている組成を有し、ポリプロピレン栓を有するラミネートチューブに詰められているスピロノラクトン5%クリーム状局所用組成物の安定性を評価するために、2種の実験を行なった。貯蔵条件は、チューブの内側シールに穴をあけた場合と穴をあけない場合とについて、40℃および30℃の温度を包含した。スピロノラクトンおよびカンレノン、ならびにpHおよび物理的特徴（色、臭気および外観）に関する分析を評価した。ポリプロピレン栓を有するラミネートチューブ内に詰められており、内部シールに穴をあけた

場合および穴をあけない場合に係り、40℃および30℃で貯蔵された試料はいずれも、13週間の試験期間を通して何の変化も示さなかつた。物理的特徴は変化せずに保有された。

米国特許4,543,351 (Messina) に従い調製された組成物B（例2、第3欄）の試料は、50℃で1週間の貯蔵の後に、若干の分離を示し、かつまた、皮膚に施用した場合に、砂様の感触を有した。

下記の組成物例は、本発明の組成物を説明するものであり、本発明をその精神または範囲のいずれに関するしても、制限しようとするものではない。かなり多くの修正が本明細書の記載の範囲および目的から逸脱することなく、なしうることは当業者にとつて明白である。これらの例において、別設のことわりがないかぎり、温度は摂氏度（℃）で示されており、そして材料の量はグラム（g）およびミリリットル（ml）で示されている。パーセンテージ（%）はいずれも重量によるものである。

例 1

下記の成分から、5%（重量/重量）局所用スピロノラクトンクリームを調製する：

成 分	量 (g)
<u>油性相</u>	
スピロノラクトン (USP)、微細化されたもの	150.0
セテアリアルアルコールとラウリル硫酸ナトリウムとの混合物 ⁽¹⁾	270.0
グリセロールモノステアレートとポリオキシエチレンステアレートとの混合物 ⁽²⁾	150.0
軽質鉱油、NF	180.0
ジイソプロピルアジペート	135.0
白色ペトロラタム、USP	315.0
プロピル p-ヒドロキシベンゾエート、NF (プロピルパラベン)	1.5
<u>水性相</u>	
メチル p-ヒドロキシベンゾエート、NF (メチルパラベン)	4.5
クエン酸ナトリウム2水和物、USP	19.5
クエン酸1水和物、USP	15.0
精製水、USP	1760.0

(1) Lanette SX, Henkel Corp., Ambler, PA

(2) Arlacel[®] 165, ICI Americans, Inc.,
New Castle, Delaware

調製方法

1. 適当な容器中に、白色ペトロラタム、軽質鉱油、ジイソプロピルアジペート、セテアリアルアルコールとラウリル硫酸ナトリウムとの混合物、およびグリセロールモノステアレートとポリオキシエチレンステアレートとの混合物を装入する。約80～82℃に溶融、加熱する。これは油性相である。
2. もう一つの適当な容器中に、メチルパラベン、クエン酸ナトリウム2水和物、クエン酸1水和物および精製水を装入し、攪拌しながら、約80～82℃に加熱する。これは水性相である。
3. 油性相の全材料を溶融させ、その温度が約80～82℃に達した後、この油性相に、プロピルパラベンおよびスピロノラクトンを加える。
4. 油性相を均一にし、次いでこの油性相を、減圧の下に、ホモジナイザーを使用し、所望の乳化

を達成するのに適する攪拌機速度を使用し、水性相と合せる。

5. 生成物の温度が約25℃に達するまで、攪拌を漸進的に減しながら冷却させ、次いで生成物を適当な容器に移す。

例 2

例1の方法を使用し、種々の量のスピロノラクトン活性成分を含有する組成物を調製することができる。スピロノラクトン1%、3%または5%を含有する組成物の調製に使用される、諸成分の量を重量%により、下表に示す：

成 分	% (重量/重量)		
	5% クリーム	3% クリーム	1% クリーム
<u>油 性 相</u>			
スピロノラクトン、USP (微細化されたもの)	5.0	3.0	1.0
セテarylアルコールとラウリル 硫酸ナトリウムとの混合物 ⁽¹⁾	9.0	9.0	9.0
グリセロールモノステアレートとポリ オキシエチレンステアレートとの混 合物 ⁽²⁾	5.0	5.0	5.0
軽質鉱油、NF	6.0	6.0	6.0
ジイソプロピルアジペート	4.5	4.5	4.5
白色ペトロラタム、USP	10.5	10.5	10.5
プロピルp-ヒドロキシベンゾ エート、NF (プロピルパラベン)	0.05	0.05	0.05
<u>水 性 相</u>			
メチルp-ヒドロキシベンゾエート、 NF (メチルパラベン)	0.15	0.15	0.15
クエン酸ナトリウム2水和物、 USP	0.65	0.65	0.65
クエン酸1水和物、USP	0.5	0.5	0.5
精製水、USP	58.65	60.65	62.65

(1) Lanette SX

(2) Arlacel[®] 165

代理人 浅 村 皓

第1頁の続き

⑤Int. Cl.⁵

A 61 K 9/06
9/107
C 07 J 21/00

識別記号

庁内整理番号

G 7624-4C
S 7624-4C
6859-4C